

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Ana-Maria Lulić**

**Uloga inkretina u smanjenju  
kardiovaskularnog rizika**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma „Vuk Vrhovac“, KB Merkur pod vodstvom doc. dr. sc. prim. Spomenke Ljubić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017/2018.

## POPIS KRATICA

**ACT NOW** – *Actos Now for Prevention of Diabetes*

**ADA** – Američko udruženje za šećernu bolest (*engl. ADA, American Diabetes Association*)

**ADOPT** – *A Diabetes Outcome Progression Trial*

**AGS** – Američko gerijatrijsko društvo (*engl. AGS, American Geriatrics Society*)

**ANP** – atrijski natriuretski peptid (*engl. ANP, atrial natriuretic peptide*)

**ApoB-48** – apolipoprotein B-48

**BNP** – moždani natriuretski peptid (*engl. BNP, brain natriuretic peptide*)

**CANVAS** – *Canagliflozin cardiovascular Assessment Study*

**CHICAGO studija** – *Carotid Intima-Media Thikness in Atherosclerosis Using Pioglitazone study*

**CVD-REAL** – *Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor*

**DMT1** – šećerna bolest tipa 1 (*engl. T1DM, type 1 diabetes mellitus*)

**DMT2** – šećerna bolest tipa 2 (*engl. T2DM, type 2 diabetes mellitus*)

**DPP-4** – dipeptidil-peptidaza 4 (*engl. DPP-4, dipeptidyl peptidase 4*)

**eGFR** – procijenjena glomerularna filtracija (*engl. eGFR, estimated glomerular filtration rate*)

**EASD** – Europsko udruženje za dijabetes (*engl. EASD, European Association for the Study of Diabetes*)

**EMPA-REG OUTCOME** – *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients–Removing Excess Glucose*

**FDA** – Agencija za hranu i lijekove (*engl. FDA, Food and Drug Administration*)

**GIP** – inzulotropni polipeptid ovisan o glukozu; želučani inhibitorni polipeptid (*engl. GIP, glucose-dependent insulintropic polypeptide; gastric inhibitory polypeptide*)

**GLP-1** – glukagonu sličan peptid-1 (*engl. GLP-1, glucagon-like peptide-1*)

**GLP-1R** – receptor glukagonu sličnog peptida-1 (*engl. GLP-1R, glucagon-like peptide-1 receptor*)

**G-CSF** – čimbenik stimulacije rasta granulocitnih kolonija (*engl. G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor*)

**HbA1c** – glikozilirani hemoglobin (hemoglobin A1c)

**HDL** – lipoprotein visoke gustoće (*engl. HDL, high density lipoprotein*)

**IAPP** – amiloidni polipeptid (*engl. IAPP, islet amyloid polypeptide*)

**IDF** – Međunarodna dijabetička federacija (*engl. IDF, International Diabetes Federation*)

**IFG** – poremećaj tolerancije glukoze natašte (*engl. IFG, impaired fasting glucose*)

**IGT** – poremećaj tolerancije glukoze (*engl. IGT, impaired glucose tolerance*)

**ITM** – indeks tjelesne mase

**KBS** – koronarna bolest srca

**KVB** – kardiovaskularna bolest

**LDL** – lipoprotein niske gustoće (*engl. LDL*)

**MCP-1** – monocitni kemoatraktantni protein 1 (*engl. MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1*)

**MODY** – adultni oblik šećerne bolesti mladih osoba (*engl. MODY, maturity onset diabetes of the young*)

**NYHA** – kardiološko društvo New Yorka (*engl. NYHA, New York Heart Association*)

**PAB** – periferna arterijska bolest

**PAI-1** – inhibitor aktivatora plazminogena-1 (*engl. PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1*)

**PERISCOPE** – *Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation*

**PPAR- $\gamma$**  – peroksisomskim proliferatorom aktivirani receptor  $\gamma$  (*engl. PPAR- $\gamma$ , peroxysome proliferator-activated receptor  $\gamma$* )

**PROactive studija** – *Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events study*

**PŽS** – periferni živčani sustav

**SDF-1 $\alpha$**  – stromalni čimbenik 1 (*engl. SDF-1 $\alpha$ , stromal cell-derived factor-1 $\alpha$* )

**SGLT2** – natrij-glukoza kotransporter 2 (*engl. SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2*)

**SITAGRAMI** – *Sitagliptin Plus Granulocyte-Colony Stimulating Factor in Patients Suffering from Acute Myocardial Infarction*

**STEMI** – akutni infarkt miokarda sa ST-elevacijom

**STOP-NIDDM** – *Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*

**SU** – derivati sulfonilureje

**SŽS** – središnji živčani sustav

**TNF $\alpha$**  – čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$  (*engl. TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor  $\alpha$* )

**TZD** – tiazolidindioni

**UKPDS** – *United Kingdom Prospective Diabetes Study*

**VLDL** – lipoprotein vrlo niske gustoće (*engl. VLDL, very low density lipoprotein*)

## SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD .....	1
4. EPIDEMIOLOGIJA .....	3
4.1. Svijet .....	3
4.2. Europa .....	3
4.3. Hrvatska.....	3
5. ETIOLOGIJA ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2 .....	4
6. PATOFIZIOLOGIJA ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2 .....	4
7. KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2.....	6
7.1. AKUTNE KOMPLIKACIJE .....	6
7.1.1. Hipoglikemija.....	6
7.1.2. Neketotički hiperosmolarni sindrom.....	6
7.2. KRONIČNE KOMPLIKACIJE .....	7
7.2.1. Mikrovaskularne komplikacije.....	7
7.2.1.1. Dijabetička nefropatija .....	7
7.2.1.2. Dijabetička retinopatija .....	7
7.2.1.3. Dijabetička neuropatija .....	8
7.2.2. Makrovaskularne komplikacije.....	9
8. MEDIKAMENTNO LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2 .....	10
8.1. ORALNI BETACITOTROPNI LIJEKOVI .....	10
8.1.1. Derivati sulfonilureje .....	10
8.1.2. Analogi sulfonilureje (glinidi, meglitinidi).....	10
8.2. ORALNI NEBETACITOTROPNI LIJEKOVI.....	11
8.2.1. Bigvanidi .....	11
8.2.2. Tiazolidindioni (glitazoni) .....	12
8.2.3. Inhibitori $\alpha$ -glukozidaze .....	13
8.2.4. SGLT2 inhibitori .....	14
8.3. INZULIN.....	15
8.4. LIJEKOVI NA BAZI INKRETINA (INKRETINSKI MODULATORI) .....	16
8.4.1. Inkretinski učinak.....	16
8.4.2. Inkretinski hormoni .....	16

8.4.3. Inkretini u šećernoj bolesti tipa 2 .....	17
8.4.4. Biološki učinci inkretina .....	18
8.4.4.1. Pankreasni učinci .....	18
8.4.4.2. Ekstrapankreasni učinci .....	18
8.4.5. Inkretinski modulatori .....	21
8.4.5.1. Analози inkretina (GLP-1R agonisti) .....	21
8.4.5.2. DPP-4 inhibitori .....	21
8.4.6. Učinci inkretinskih modulatora na kardiovaskularne čimbenike rizika .....	22
8.4.6.1. Tjelesna masa .....	22
8.4.6.2. Krvni tlak .....	22
8.4.6.3. Lipidni profil .....	23
8.4.7. Inkretinski učinak u sklopu kardiovaskularnih bolesti .....	24
8.4.7.1. Ishemijska bolest srca .....	24
8.4.7.2. Srčano zatajenje .....	25
9. ZAKLJUČAK .....	26
10. ZAHVALE .....	27
11. LITERATURA .....	28
12. ŽIVOTOPIS .....	32

## **1. SAŽETAK**

**NASLOV RADA: Uloga inkretina u smanjenju kardiovaskularnog rizika**

**AUTOR: Ana-Maria Lulić**

Šećerna bolest tipa 2 (DMT2) predstavlja rastući javnozdravstveni problem i najveći zdravstveni izazov 21. stoljeća na globalnoj razini. Procjenjuje se da gotovo 425 milijuna ljudi u svijetu boluje od šećerne bolesti, dok od njenih posljedica godišnje umire 4 milijuna ljudi. Kardiovaskularne bolesti najčešći su uzrok morbiditeta i mortaliteta osoba oboljelih od šećerne bolesti. Šećerna bolest tipa 2 smatra se nezavisnim čimbenikom rizika za razvoj ishemijske bolesti srca, moždanog udara i preuranjene smrti. Smatra se da rizik za razvoj koronarne bolesti srca (KBS) i periferne arterijske bolesti (PAB) raste 2-4 puta, dok je rizik razvoja moždanog udara čak 10 puta veći kod dijabetičnih bolesnika mlađih od 55 godina. Osobe sa šećernom bolešću tipa 2 i koegzistentnom kardiovaskularnom bolesti (KVB) imaju dvostruko veći rizik da od nje i umru, u usporedbi s populacijom bez DMT2. Iako je kardiovaskularni rizik i smrtnost od KVB usko povezan sa kontrolom glikemije, čini se da je usmjerenost isključivo na postizanje ciljnih vrijednosti glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) nedovoljno učinkovito u smanjenju učestalosti loših kardiovaskularnih ishoda kod dijabetičnih bolesnika. Stoga se danas sve više teži razvoju i implementaciji novih lijekova u terapijske režime liječenja DMT2, koji će, osim regulacije glikemije, povoljno djelovati i na kardiovaskularne čimbenike rizika (pretilost, hipertenzija, dislipidemija) često prisutne kod oboljelih. Čini se da bi terapije na bazi inkretina mogle ispunjavati sve navedene uvjete. Inkretinski modulatori efikasni su u regulaciji glikemije, dobro se toleriraju i imaju zadovoljavajući sigurnosni profil. Ostvarivanjem protektivnih učinaka na  $\beta$ -stanice gušterače, inkretinski modulatori potencijalno bi mogli odgoditi pojavu ili usporiti napredovanje bolesti. Povoljan učinak na kardiovaskularne čimbenike rizika (pretilost, hipertenziju, dislipidemiju, endotelnu disfunkciju) opažen u kratkoročnim studijama mogao bi za posljedicu imati smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

**KLJUČNE RIJEČI: šećerna bolest tipa 2, inkretinski analozi, DPP-4 inhibitori, kardiovaskularni rizik, kardiovaskularne bolesti**

## **2. SUMMARY**

**TITLE:** The role of incretin therapy in reduction of cardiovascular risk

**AUTHOR:** Ana-Maria Lulić

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a growing public health problem and major health challenge of the 21st century. It is estimated that nearly 425 million people in the world are suffering from diabetes, and 4 million deaths per year are considered to be diabetes related. Cardiovascular diseases (CVD) are the most common cause of morbidity and mortality of diabetic patients. Type 2 diabetes is considered to be an independent risk factor for the development of ischemic heart disease, stroke and premature death. Diabetic patients have a 2-4 fold increased risk of developing coronary and peripheral artery disease, while the risk of stroke is 10 times greater in diabetic patients under the age of 55. Furthermore, coexistence of T2DM and CVD doubles the risk of CVD related death. Although cardiovascular risk and CVD mortality are closely related to glycemic control, it seems that focusing solely on achieving target values of glycosylated hemoglobin (HbA1c) is insufficiently effective in reducing the incidence of poor cardiovascular outcomes in diabetic patients. Hence, more efforts are being made nowadays towards the development and implementation of new drugs in therapeutic regimens for T2DM, which would, in addition to glycemic control, also demonstrate a beneficial effect on cardiovascular risk factors (obesity, hypertension, dyslipidemia). It appears that incretin-based therapies could meet our expectations regarding these desired characteristics. They are effective in regulating glycemia, well tolerated and have a satisfactory safety profile. By achieving protective effects on pancreatic  $\beta$ -cells, the incretin modulators could potentially delay the onset or slow the progression of the disease. Favorable effects on cardiovascular risk factors (obesity, hypertension, dyslipidemia, endothelial dysfunction) observed in short-term studies could result in a reduction of cardiovascular morbidity and mortality.

**KEYWORDS:** type 2 diabetes mellitus, incretin analogs, DPP-4 inhibitors, cardiovascular risk, cardiovascular disease



### 3. UVOD

Šećerna bolest je kronična, neizlječiva, sistemna metabolička bolest karakterizirana smanjenom sekrecijom i/ili smanjenim biološkim djelovanjem inzulina, uz posljedičnu kroničnu hiperglikemiju. Prototip je multifaktorske kompleksne bolesti u čijem razvoju sudjeluju genetski i okolišni čimbenici. Jedna je od najčešćih endokrinoloških bolesti današnjice i predstavlja rastući zdravstveni problem u svijetu. S obzirom na različite etiološke i patofiziološke mehanizme nastanka, ali i terapijske protokole, Američko udruženje za šećernu bolest (*engl. ADA, American Diabetes Association*) 2018. godine objavilo je najnoviju klasifikaciju šećerne bolesti, koja razlikuje četiri kategorije šećerne bolesti: šećerna bolest tipa 1 (*engl. T1DM, type 1 diabetes mellitus*), šećerna bolest tipa 2 (*engl. T2DM, type 2 diabetes mellitus*), gestacijska šećerna bolest i specifični tipovi šećerne bolesti različitih uzroka (*Tablica 1*).

Tablica 1. Klasifikacija šećerne bolesti.<sup>1</sup>

<b>1. ŠEĆERNA BOLEST TIP 1</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• autoimuna destrukcija <math>\beta</math>-stanica s posljedičnim apsolutnim manjkom inzulina</li></ul>
<b>2. ŠEĆERNA BOLEST TIP 2</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• progresivni gubitak inzulinske sekrecije <math>\beta</math>-stanica na podlozi inzulinske rezistencije</li></ul>
<b>3. GESTACIJSKA ŠEĆERNA BOLEST</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• šećerna bolest dijagnosticirana u drugom ili trećem trimestru trudnoće, a koja se nije očitovala prije trudnoće</li></ul>
<b>4. SPECIFIČNI TIPOVI ŠEĆERNE BOLESTI RAZLIČITIH UZROKA</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• monogeniski dijabetički sindromi (neonatalni dijabetes, MODY)</li><li>• bolesti egzokrinog dijela gušterače (cistična fibroza)</li><li>• šećerna bolest uzrokovana lijekovima ili kemijskim tvarima (glukokortikoidi)</li></ul>

Najčešći tip šećerne bolesti je šećerna bolest tipa 2 (DMT2), od koje obolijeva 90-95 % bolesnika s dijabetesom.<sup>1</sup> DMT2 predstavlja rastući javnozdravstveni problem i najveći zdravstveni izazov 21. stoljeća na globalnoj razini. Smatra se da je glavni uzrok pandemije šećerne bolesti tipa 2 značajan porast prevalencije pretilosti, kao posljedice zapadnjačkog načina života, koji uključuje nezdrave prehrambene navike (prekomjerni kalorijski unos, osobito ugljikohidrata i masti, te bezalkoholnih pića s visokim sadržajem šećera), te smanjenu tjelesnu aktivnost.<sup>2</sup> Najveće breme na kvalitetu i trajanje života bolesnika čine kronične mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije bolesti. Iako je rizik za razvoj komplikacija veći kod oboljelih od šećerne bolesti tipa 1 (DMT1), zbog disproporcionalo velikog broja

bolesnika s DMT2, upravo oni čine najveći udio bolesnika s komplikacijama povezanim s dijabetesom. DMT2 vodeći je uzrok sljepoće odrasle, radno aktivne populacije u razvijenim zemljama, netraumatske amputacije donjih ekstremiteta, te završnog stadija kronične bubrežne bolesti koja zahtijeva primjenu dijalize ili transplantaciju. Kardiovaskularne bolesti (KVB) najčešće su makrovaskularne komplikacije DMT2 i vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta dijabetičnih bolesnika. Dugo se smatralo kako je najvažniji promjenjivi čimbenik rizika za razvoj kroničnih komplikacija šećerne bolesti razina glikemije. Unatoč nepobitnim dokazima redukcije mikrovaskularnih komplikacija regulacijom glikemije, čini se da postizanje ciljnih vrijednosti glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) ne dovodi do priželjkivanog smanjenja incidencije makrovaskularnih komplikacija i loših kardiovaskularnih ishoda kod dijabetičnih bolesnika. Zbog toga se danas sve više teži razvoju i implementaciji novih lijekova u terapijske režime liječenja DMT2, koji će, osim regulacije glikemije, povoljno djelovati i na kardiovaskularne čimbenike rizika (pretilost, hipertenzija, dislipidemija) često prisutne kod oboljelih. Čini se da bi relativno novi lijekovi na bazi inkretina mogli odgovoriti na takve zahtjeve i značajnije utjecati na modifikaciju kardiovaskularnog rizika.

Komplikacije šećerne bolesti značajno opterećuju i zdravstvene proračune zemalja svijeta.<sup>3</sup> Smatra se da se oko 12% svjetskih financijskih resursa u zdravstvenim sustavima troši za liječenje DMT2, a najveći dio izdvaja se upravo za liječenje njenih kroničnih komplikacija.<sup>4</sup> Stoga bi ulaganje u razvoj novih lijekova i primjena lijekova (potencijalno skupljih) koji bi odgodili pojavu ili usporili progresiju bolesti, te znatnije smanjili učestalost pojave kroničnih komplikacija dugoročno financijski rasteretili zdravstvene sustave i osigurali kvalitetniju skrb za bolesnike.

## 4. EPIDEMIOLOGIJA

### 4.1. Svijet

Prevalencija šećerne bolesti na svjetskoj razini, prema podacima Međunarodne dijabetičke federacije (*engl. IDF, International Diabetes Federation*) za 2017. godinu iznosi 8.8% u dobnoj skupini od 20 do 79 godina, što predstavlja gotovo 425 milijuna oboljelih, dok od posljedica šećerne bolesti godišnje umire 4 milijuna ljudi. Poremećenu tolerancije glukoze ima 7.3% svjetske populacije iste dobne skupine, što znači da je nešto više od 351 milijun ljudi pod izravnim rizikom za razvoj šećerne bolesti. Procjenjuje se da oko 50% oboljelih živi s nedijagnosticiranom bolešću, ne liječi se i pod povećanim su rizikom za razvoj komplikacija. Dodatan razlog za zabrinutost predstavljaju projekcije za 2045. godinu, prema kojima će broj oboljelih narasti na gotovo 629 milijuna, što označava porast prevalencije na 9.9%.<sup>5</sup>

### 4.2. Europa

Procjenjuje se da u Europi 58 milijuna ljudi između 20 i 79 godina živi sa šećernom bolešću, što predstavlja prevalenciju od 8.8%. Smatra se da je oko 38% od ukupnog broja oboljelih neprepoznato. Više od 477 tisuća smrtnih slučajeva godišnje unutar iste dobne skupine pripisuje se posljedicama šećerne bolesti. Poremećenu toleranciju glukoze ima 5.5% europske populacije, odnosno 36 milijuna Europljana. Prema projekcijama za 2045. godinu, u Europi će sa šećernom bolešću živjeti više od 66 milijuna ljudi.<sup>5</sup>

### 4.3. Hrvatska

Prema podacima Nacionalnog javnozdravstvenog registra osoba sa šećernom bolešću (CroDiab registar), u Republici Hrvatskoj je 2014. godine bilo 254 296 odraslih osoba sa dijagnosticiranom šećernom bolešću, 125 506 muškraca (49.35%) i 128 790 žena (50.65%).<sup>6</sup> Gruba stopa prevalencije šećerne bolesti u našoj zemlji u dobnoj skupini od 20 do 79 godina iznosi oko 7%, dok standardizacijom prema dobi ona pada na 5.6%<sup>7</sup>, što nas svrstava na sredinu ljestvice u usporedbi s drugim europskim zemljama<sup>6</sup>. Najučestaliji tip šećerne bolesti kod nas je šećerna bolest tipa 2, koja zahvaća 90-92% ukupno oboljelih, što je u skladu sa svjetskim statistikama.<sup>6</sup> Smatra se da 40% oboljelih živi s nedijagnosticiranom bolešću, pa uzimajući to u obzir stvarni broj oboljelih raste i preko 400 000.<sup>6</sup> Prevalencija poremećene tolerancije glukoze iznosi 8.2 %.<sup>7</sup> Stopa mortaliteta od šećerne bolesti u Republici Hrvatskoj iznosi 1.6/1000<sup>7</sup>, što je čini jednom od 10 vodećih uzroka smrti u našoj zemlji.<sup>6</sup> Projekcije za 2045. godinu najavljuju porast prevalencije šećerne bolesti na 7.5%.<sup>7</sup>

## 5. ETIOLOGIJA ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2

U etiologiji šećerne bolesti tipa 2 sudjeluju genetski i okolišni čimbenici. Osobe koje obolijevaju od šećerne bolesti tipa 2 od roditelja nasljeđuju set gena koji su odgovorni za pojačanu rezistenciju njihovih tkiva na inzulin.<sup>8</sup> Unatoč dokazanoj genetskoj podlozi inzulinske rezistencije, epidemija šećerne bolesti tipa 2 koja je zahvatila zapadno društvo povezana je dominantno s okolišnim čimbenicima, odnosno epidemijom pretilosti i smanjene tjelesne aktivnosti. Oba stanja povezana su s inzulinskom rezistencijom, a uz genetsko opterećenje čine značajan stres na  $\beta$ -stanice gušterače potičući izlučivanje velikih količina inzulina, s ciljem prevladavanja deficita perifernog inzulinskog učinka.<sup>8</sup>

## 6. PATOFIZIOLOGIJA ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2

Šećerna bolest tipa 2 je progresivni metabolički poremećaj karakteriziran kompleksnim i heterogenim patofiziološkim mehanizmima nastanka. Ipak, mogu se izdvojiti tri osnovna patofiziološka procesa: inzulinska rezistencija s posljedičnim smanjenjem unosa glukoze od strane perifernih tkiva, aktivacija glukoneogeneze u jetri uz neprimjereno oslobađanje glukoze i oštećenje sekretorne funkcije  $\beta$ -stanica gušterače uz smanjenu sekreciju inzulina. Smatra se da je inzulinska rezistencija, kao posljedica nasljednih faktora, pretilosti i/ili stila života, inicijalni poremećaj koji izaziva čitav niz daljnjih patoloških promjena, koje rezultiraju progresijom bolesti. Prospektivna studija Felber i sur. pratila je progresiju intolerancije glukoze kod ispitanika kroz šestogodišnje razdoblje. U toj studiji dokazano je smanjenje osjetljivosti na inzulin kod pretilih osoba za 29% u odnosu na osobe normalne tjelesne težine. Unatoč inzulinskoj rezistenciji, tolerancija glukoze inicijalno nije bila poremećena zbog kompenzatornog povećanja sekrecije inzulina. Međutim, daljnjim praćenjem uočeno je da pretili ispitanici prelaze u skupinu sa poremećenom tolerancijom glukoze (engl. IGT, impaired glucose tolerance) i daljnjim smanjenjem osjetljivosti na inzulin za 28%. Ipak, ukupni pad osjetljivosti na inzulin za 57% praćen je tek umjerenim porastom koncentracije glukoze u krvi zbog daljnjeg kompenzatornog rasta inzulinske sekrecije. Ti rezultati pokazali su kako ispitanici već u stadiju poremećene tolerancije glukoze imaju maksimalno ili približno maksimalno razvijenu inzulinsku rezistenciju, uz maksimalnu aktivaciju kompenzatorne inzulinske sekrecije. S vremenom,  $\beta$ -stanice iscrpljuju svoje kapacitete i više ne mogu učinkovito kompenzirati periferni poremećaj, s posljedičnim razvojem DMT2. Zbog toga je daljnje smanjenje tolerancije glukoze povezano sa smanjenjem inzulinske sekrecije, bez naknadnih promjena u osjetljivosti na inzulin. Ovaj karakterističan rast inzulinskog odgovora na inzulinsku rezistenciju, a potom hiperglikemija praćena padom razine inzulina nazivamo Staringovom krivuljom gušterače. Tako nastup i brzina propadanja  $\beta$ -stanica gušterače određuje brzinu progresije hiperglikemije

u oboljelih.<sup>8</sup>

Osim opisanih, temeljnih patoloških poremećaja, i drugi organi i tkiva različitim mehanizmima doprinose razvoju i progresiji bolesti: adipociti (promijenjen metabolizam masti uslijed inzulinske rezistencije), gastrointestinalni sustav (poremećaji inkretinskog sustava ili inkretinska rezistencija),  $\alpha$ -stanice gušterače (hiperglukagonemija i povećana osjetljivost jetre na glukagon), bubrezi (pojačana reapsorpcija glukoze) i središnji živčani sustav (inzulinska rezistencija).<sup>8</sup> Međusobno isprepletanje patofizioloških puteva s inzulinskom rezistencijom kao ishodišnom točkom dovodi do produbljivanja patoloških značajki i zatvara circulus vitiosus s progresivnim propadanjem  $\beta$ -stanica gušterače kao krajnjom posljedicom. Kronična hiperglikemija i prateći porast razine slobodnih masnih kiselina (SMK) i drugih lipidnih metabolita djeluju glukolipotoksično, uz daljnje pogoršanje inzulinske rezistencije i propadanje  $\beta$ -stanica gušterače.<sup>9</sup> Hiperglikemija također uzrokuje redukciju inzulinske sekrecije i aktivnosti regulacijom inkretinskih receptora naniže. Tako trijumvirat patoloških značajki postaje prijeteći oktet koji ima reperkusije na terapijski pristup: 1) politerapija je nužna za korekciju multiplih patofizioloških poremećaja, 2) terapija bi trebala biti usmjerena na preokretanje poznatih patoloških abnormalnosti, a ne samo na smanjenje razine HbA1C i 3) terapija mora biti uvedena rano kako bi se prevenirao odnosno usporio progresivni gubitak  $\beta$ -stanica gušterače koji je utvrđen već kod pacijenata s IGT-om.<sup>8</sup>

## **7. KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2**

### **7.1. AKUTNE KOMPLIKACIJE**

#### **7.1.1. Hipoglikemija**

Hipoglikemija se češće javlja kod osoba oboljelih od DMT1 i kod njih predstavlja značajnu prepreku u postizanju dobre kontrole glikemije. Smatra se da je učestalost hipoglikemije kod osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 podcijenjena, budući da su epizode hipoglikemije često blage, pa ih se ispitanici u brojnim studijama teško prisjećaju.<sup>10</sup> Iako blage hipoglikemične epizode ne uzrokuju alarmantne simptome, značajniji pad razine glukoze u krvi može uzrokovati opasne komplikacije, poput srčanih aritmija, ishemije miokarda, konvulzija i kome.<sup>11</sup> Učestalost hipoglikemije u sklopu DMT2 u velikoj mjeri ovisi o terapijskom režimu. Najčešće se javlja kod pacijenata liječenih inzulinom, a učestalost se hipoglikemičnih epizoda povećava trajanjem terapije. Od oralnih antidijabetika, epizode hipoglikemije najčešće su uz inzulinske sekretagoge, osobito derivate sulfonilureje (SU).<sup>10</sup> Tiazolidindioni (TZD), inhibitori  $\alpha$ -glukozidaza, DPP-4 inhibitori i GLP-1R agonisti nisu povezani s povećanim rizikom hipoglikemije u usporedbi s placebom.<sup>11</sup>

#### **7.1.2. Neketotički hiperosmolarni sindrom**

Neketotički hiperosmolarni sindrom ili hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje je akutna metabolička komplikacija šećerne bolesti tipa 2 karakterizirana nekontroliranom hiperglikemijom, hiperosmolarnošću plazme, teškom dehidracijom i suženjem svijesti u odsutnosti signifikantne ketoacidoze. Javlja se u stanjima sa relativnim manjkom inzulina i povišenjem razine kontraregulatornih hormona (glukagona, kateholamina, kortizola i hormona rasta), uz smanjen unos tekućine. Razina inzulina je nedostatna da bi potaknula iskorištavanje glukoze u perifernim tkivima osjetljivim na inzulin, ali je dovoljna da spriječi lipolizu i posljedičnu ketogenezu. Najčešći precipitirajući faktor je akutna infekcija, a poremećaj može provocirati i prekid ili neadekvatna inzulinska terapija, pankreatitis, infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult, te neki lijekovi (kortikosteroidi, simpatomimetici, tiazidi, pentamidin). Najugroženija skupina za razvoj neketotičkog hiperosmolarnog sindroma su osobe starije životne dobi sa nedijagnosticiranom šećernom bolešću, te dijagnosticirani bolesnici s neprepoznom hiperglikemijom i smanjenim unosom tekućine. Hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje smatra se jednom od najopasnijih akutnih komplikacija šećerne bolesti tipa 2, uz pridruženu mortalitetnu stopu od 5 do 20%.<sup>12</sup>

## 7.2. KRONIČNE KOMPLIKACIJE

### 7.2.1. Mikrovaskularne komplikacije

#### 7.2.1.1. Dijabetička nefropatija

Dijabetička nefropatija je vodeći uzrok završnog stadija kronične bubrežne bolesti u razvijenim zemljama sa učestalošću od čak 50%.<sup>13</sup> Smatra se progresivnom bolešću, a karakterizirana je postupnim porastom ekskrecije albumina, smanjenjem procijenjene glomerularne filtracije (*engl. eGFR, estimated glomerular filtration rate*) i ostalim znakovima oštećenja bubrežne funkcije.<sup>14</sup> U patofiziologiji nastanka dijabetičke nefropatije sudjeluju metaboličke i hemodinamske promjene, oksidativni stres i aktivacija renin-angiotenzinskog sustava, no u posljednje vrijeme sve se više naglašavaju upalni procesi u sklopu šećerne bolesti kao ključni patogenetski čimbenici.<sup>15</sup> Glavni nepromjenjivi čimbenici rizika su genetska sklonost, starija životna dob, muški spol i rani nastup šećerne bolesti, dok se u promjenjive rizične čimbenike ubrajaju hipertenzija, loša regulacija glikemije, pušenje, povišenje serumskih lipida, metabolički sindrom, inzulinska rezistencija, upalna stanja i drugi.<sup>16</sup> Iako se albuminurija tradicionalno smatra prvim kliničkim indikatorom bolesti<sup>13</sup>, ona ne mora uvijek biti prisutna, osobito kod starijih pacijenata.<sup>16</sup> Dijabetička nefropatija predstavlja značajan problem u populaciji bolesnika oboljelih od DMT2, budući da je povezana sa većom incidencijom loših kardiovaskularnih ishoda, te povišenim rizikom za prijevremenu smrt i kroničnu bubrežnu bolest koja zahtijeva primjenu dijalize. Djelovanjem na promjenjive čimbenike rizika mogu se postići značajna poboljšanja bubrežne funkcije i poboljšati prognoza osoba pod rizikom za razvoj dijabetičke nefropatije.<sup>16</sup>

#### 7.2.1.2. Dijabetička retinopatija

Dijabetička retinopatija je jedna od najčešćih mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti i vodeći je uzrok sljepoće odrasle populacije između 20. i 74. godine u razvijenim zemljama. Procjenjuje se da je prevalencija dijabetičke retinopatije među oboljelima od šećerne bolesti 35,4%, dok je prevalencija posljednjeg stadija, proliferativne dijabetičke retinopatije, 7,5%.<sup>17</sup> Učestalost je manja kod šećerne bolesti tipa 2 u odnosu na tip 1<sup>18</sup>, a raste s trajanjem bolesti, lošom regulacijom glikemije, te pridruženim komorbiditetima poput hipertenzije, dislipidemije i nefropatije.<sup>17</sup> Unatoč činjenici da je DMT1 povezana s učestalijim i težim oftalmološkim komplikacijama, zbog disproporcionalno velikog broja oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, ova grupa čini veću proporciju bolesnika sa vidnim poremećajima povezanim s dijabetesom.<sup>19</sup> Bolest ima progredirajući karakter i napreduje kroz 4 stadija (Tablica 2). Smatra se da je za razvoj inicijalnih promjena na mrežničnim krvnim žilama potrebno trajanje hiperglikemije od najmanje 5 godina, a čak 20% pacijenata s novodijagnosticiranom šećernom

bolešću tipa 2 imaju vaskularne promjene na mrežnici u vrijeme postavljanja dijagnoze.<sup>17</sup> Vidna funkcija je očuvana kroz dulji vremenski period, do pojave makularnog edema uslijed povećane propusnosti krvnih žila, što je najčešći uzrok slabljenja vida kod dijabetičnih bolesnika.<sup>18</sup>

*Tablica 2. Stadiji dijabetičke retinopatije.<sup>19</sup>*

STUPANJ TEŽINE BOLESTI	OFTALMOSKOPSKI NALAZ
Blaga NPRD	Vide se samo mikroaneurizme
Umjerena NPRD	Dodatne patološke promjene uz mikroaneurizme, ali nisu zadovoljeni kriteriji teške NPRD
Teška NPRD	Vidi se barem jedno od sljedećeg, a nema znakova PDR: <ul style="list-style-type: none"> <li>• više od 20 intreretinalnih krvarenja u svakom od 4 kvadranta</li> <li>• jasna venska proširenja poput perli u najmanje 2 kvadranta</li> <li>• značajne IRMA u barem jednom kvadrantu</li> </ul>
PDR	Vidi se barem jedno od sljedećeg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• neovaskularizacija</li> <li>• vitrealno/preretinalno krvarenje</li> </ul>

NPRD – neproliferativna dijabetička retinopatija; PDR – proliferativna dijabetička retinopatija; IRMA – intraretinalne mikrovaskularne abnormalnosti

### 7.2.1.3. Dijabetička neuropatija

Dijabetička neuropatija je najčešća kronična komplikacija i najčešći uzrok invaliditeta osoba oboljelih od šećerne bolesti, udruženog sa značajnim smanjenjem kvalitete života i povećanom mortalitetnom stopom.<sup>20</sup> Definira se kao prisutnost simptoma i/ili znakova disfunkcije perifernih živaca kod osobe oboljele od šećerne bolesti, nakon isključenja drugih uzroka periferne neuropatije.<sup>21</sup> Bolest je multifaktorijalno uvjetovana, a smatra se da glavnu ulogu u razvoju ima oksidativni stres induciran hiperglikemijom, koji direktnim i indirektnim mehanizmima dovodi do aksonalnih oštećenja.<sup>21</sup> Kao rizični čimbenici za razvoj dijabetičke neuropatije identificirani su dob, trajanje bolesti i loša regulacija primarno glikemije, ali i krvnog tlaka, dislipidemije i tjelesne mase.<sup>20</sup> Među brojnim oblicima dijabetičke neuropatije, najčešća je distalna simetrična polineuropatija, koja zahvaća oko 75% bolesnika<sup>22</sup>, a prisutna je u trenutku dijagnoze kod čak 20% pacijenata.<sup>21</sup> Zahvaćanje distalnih sensorimotornih puteva dovodi do gubitka protektivnog osjeta kod bolesnika, što značajno povećava rizik za razvoj dijabetičnog ulkusa.<sup>14</sup> Uz oštećenja somatskog, moguća su oštećenja i autonomnog živčanog sustava, uz srčanu autonomnu neuropatiju kao najopasniju varijantu, povezanu s povećanjem mortaliteta neovisno o drugim kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima.<sup>14</sup> Zbog nedostataka terapijama koji djeluju na podležće neurološko oštećenje u sklopu razvijene dijabetičke



neuropatije, prevencija i rano otkrivanje predstavljaju ključne elemente u skrbi dijabetičnih bolesnika i dugoročno osiguravaju poboljšanje kvalitete života.<sup>22</sup>

### **7.2.2. Makrovaskularne komplikacije**

Makrovaskularne komplikacije najčešći su uzrok morbiditeta i mortaliteta osoba sa šećernom bolesti.<sup>23</sup> Smatra se da su infarkt miokarda (IM) i moždani udar odgovorni za čak 80% smrti osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2.<sup>24</sup> DMT2 smatra se nezavisnim čimbenikom rizika za razvoj ishemijske bolesti srca, moždanog udara i preuranjene smrti.<sup>25</sup> Centralni patofiziološki mehanizam predstavlja proces ateroskleroze uslijed kronične upale i ozljede arterijske stijenke te djelovanja oksidativnog stresa,<sup>25</sup> pa se u literaturi makrovaskularne komplikacije često nazivaju aterosklerotskim kardiovaskularnim bolestima.<sup>23</sup> Razvoju bolesti doprinose komorbiditeti često udruženi sa šećernom bolešću, kao što su arterijska hipertenzija, pretilost, dislipidemija, hiperkoagulabilnost i kronična bubrežna bolest te drugi rizični faktori poput pušenja. U skupinu makrovaskularnih komplikacija ubrajaju se kardiovaskularne (KVB), cerebrovaskularne (CVB) i periferne vaskularne bolesti (PVB).<sup>23</sup>

KVB su na prvom mjestu uzroka smrtnosti među oboljelima od šećerne bolesti.<sup>25</sup> Kao najčešći entitet susreće se koronarna bolest srca (KBS). Rizik za razvoj i smrt od KBS-a kod dijabetičnih bolesnika je 2 do 3 puta veći u odnosu na zdravu populaciju, uz nešto veći pridruženi rizik kod žena u odnosu na muškarce.<sup>25</sup> Također, studije su pokazale da je rizik za razvoj IM-a kod dijabetičnih bolesnika jednak riziku za ponovljeni IM kod nedijabetičnih bolesnika koji su ga prethodno preboljeli.<sup>25</sup> U populaciji osoba sa šećernom bolešću zabilježena je i povećana incidencija smrtonosnih srčanih aritmija te nagle srčane smrti.<sup>26</sup> Framinghamska studija pokazala je gotovo četverostruko povećanje rizika od nagle srčane smrti u svim dobnim skupinama dijabetičnih bolesnika.

Šećerna bolest predstavlja snažan nezavisni čimbenik rizika za razvoj CVB-a i moždanog udara. Smatra se da osobe oboljele od šećerne bolesti tipa 2 imaju višestruko povećan rizik za razvoj moždanog udara, a koji je povezan sa lošijim neurološkim ishodom, višim mortalitetom, te većim rizikom za ponovljeni moždani udar i razvoj demencije u odnosu na zdravu populaciju.<sup>25</sup>

Uz pušenje, šećerna bolest se smatra najvećim čimbenikom rizika za razvoj PVB-a<sup>27</sup>. Rizik za razvoj PVB-a kod dijabetičnih bolesnika povećava se sa dobi, trajanjem šećerne bolesti, regulacijom glikemije i koezistencijom dijabetičke neuropatije.<sup>28</sup> Budući da predstavlja manifestaciju sistemne ateroskleroze, marker je sistemne vaskularne bolesti i povećanog kardiovaskularnog rizika.<sup>27</sup> PVB je najčešći netraumatski uzrok amputacije donjih ekstremiteta kod osoba oboljelih od šećerne bolesti, te doprinosi dugoročnom invaliditetu i razvoju značajnih funkcionalnih poremećaja, što ima snažan negativan utjecaj na kvalitetu života oboljelih<sup>27</sup>.

## 8. MEDIKAMENTNO LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2

### 8.1. ORALNI BETACITOTROPNI LIJEKOVI

#### 8.1.1. Derivati sulfonilureje

Derivati sulfonilureje (SU) pripadaju skupini inzulinskih sekretagoga. Temeljni mehanizam njihovog djelovanja je stimulacija izlučivanja inzulina iz  $\beta$ -stanica gušterače koji ostvaruju vezanjem za kalijске kanale ovisne o ATP-u na njihovim membranama te poticanjem depolarizacije i posljedičnog utoka kalcija.<sup>29</sup> Prva generacija SU, s tolbutamidom, klorpropramidom i tolazamidom kao predstavnicima, danas je uvelike zamijenjena drugom generacijom zbog manjeg broja nuspojava i interakcija s drugim lijekovima. Glavni predstavnici druge generacije SU su glibenklamid (gliburid), tolbutamid, glimepirid i glipizid. Iako se lijekovi ove skupine mogu primjenjivati u monoterapijskim režimima, znatno se češće koriste kao lijekovi druge linije uz metformin.<sup>30</sup> Derivati sulfonilureje imaju snažan hipoglikemični učinak i uzrokuju smanjenje HbA1c za oko 1.5%.<sup>30</sup> Budući da je ovaj učinak neovisan o plazmatskoj razini glukoze, postoji povećan rizik od razvoja hipoglikemije<sup>31</sup>, s većom učestalošću i težinom hipoglikemija u starijim dobnim skupinama, osobito pri primjeni glibenklamida<sup>29</sup>. Stoga je glibenklamid uvršten na Beersovu listu američkog gerijatrijskog društva (*engl. AGS, American Geriatrics Society*) potencijalno neprikladnih lijekova za primjenu u starijoj životnoj dobi.<sup>31</sup> Primjena SU povezana je s porastom tjelesne težine od oko 1.6 kg na godišnjoj razini, međutim rezultati ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) studije pokazali su pad stope porasta tjelesne težine s vremenom trajanja terapije.<sup>31</sup> Derivati sulfonilureje pokazuju najsnažniji učinak na sniženje glikemije od svih oralnih hipoglikemika, međutim pogoršanje disfunkcije  $\beta$ -stanica gušterače nastupa znatno brže nego primjenom drugih lijekova<sup>32</sup>, s kumulativnom incidencijom neuspjeha monoterapije derivatima sulfonilureje od 34% kroz petogodišnje razdoblje.<sup>31</sup> Prema rezultatima UKPDS (*engl. United Kingdom Prospective Diabetes Study*), intenzivna kontrola glikemije primjenom SU značajno smanjuje rizik za razvoj mikrovaskularnih, ali ne i makrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti tipa 2.<sup>33</sup> Štoviše, brojne opservacijske studije upućuju na povećanje kardiovaskularnog rizika kod pacijenata liječenih derivatima sulfonilureje, a randomizirani klinički pokusi imaju proturječne rezultate. Prema rezultatima nedavno provedene meta-regresijske analize opservacijskih studija, SU su bili povezani s povećanim kardiovaskularnim rizikom i mortalitetom u većini studija koje nisu imale značajne sustavne pogreške u metodologiji.<sup>34</sup>

#### 8.1.2. Analози sulfonilureje (glinidi, meglitinidi)

Predstavnici ove skupine lijekova su repaglinid i nateglinid. Djeluju kao kratkodjelujući inzulinski sekretagozi, stimulirajući sekreciju inzulina iz  $\beta$ -stanica gušterače mehanizmom

sličnim sulfonilurejama. U usporebi sa SU, sekrecija inzulina glinidima postiže se znatno brže, uz kraći i intenzivniji učinak<sup>32</sup>, pa primarno reguliraju postprandijalnu glikemiju.<sup>31</sup> Budući da imaju kraći poluvijek života od SU, manji je rizik od razvoja hipoglikemija, no zahtijevaju češću primjenu što može negativno utjecati na suradljivost bolesnika.<sup>31</sup> Repaglinid pokazuje snažniji učinak u snižavanju razine HbA1c u usporedbi s nateglinidom, snizujući ga za oko 1.5%, što je usporedivo s učinkovitošću SU i metformina.<sup>29</sup> Nateglinid pokazuje pojačan inzulotropni učinak pri opterećenju glukozom, te značajno smanjenje učinka u normoglikemiji, zbog čega ima najmanju incidenciju hipoglikemije od svih inzulinskih sekretagoga.<sup>35</sup> Primjena glinida uzrokuje porast tjelesne mase kod bolesnika, slično kao kod derivata sulfonilureje<sup>29</sup>, a s njima dijele i potencijalnu povezanost s višim kardiovaskularnim rizikom, što je još uvijek predmet istraživanja.<sup>31</sup>

## **8.2. ORALNI NEBETACITOTROPNI LIJEKOVI**

### **8.2.1. Bigvanidi**

Metformin je glavni predstavnik skupine bigvanida i smatra se lijekom zlatnog standarda u liječenju DMT2, uz nemedikamentozne mjere liječenja. Mehanizam njegova djelovanja još uvijek nije u potpunosti razjašnjen, a kao najznačajniji učinak ističe se inhibicija glukoneogeneze i glikogenolize u jetri, te snižavanje plazmatske razine glukoze natašte.<sup>32 29</sup> Dodatni, manje značajni učinci metformina su povećanje tkivne osjetljivosti na inzulin, porast glukoznih transportera u mišićnim stanicama, te odgađanje apsorpcije glukoze u crijevu.<sup>32</sup> Monoterapija metforminom ima snažan hipoglikemički učinak i uzrokuje sniženje razine HbA1c za oko 1.5%.<sup>29</sup> Njegova primjena povezana je sa stabilnom tjelesnom težinom ili njenim umjerenim gubitkom. Budući da mehanizmi djelovanja nisu posredovani inzulinom, hipoglikemija uz monoterapiju metforminom vrlo je rijetka pojava, pa se sigurno može primjenjivati kod bolesnika sa predijabetesom. Rezultati brojnih studija pokazali su smanjenu stopu konverzije predijabetesa u dijabetes kod pacijenata s IGT i IFG liječenih metforminom.<sup>36</sup> Prema UKPDS metformin smanjuje kardiovaskularni rizik učincima koji nadilaze kontrolu glikemije. Rezultati su pokazali statistički značajno smanjenje mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija, te smanjenje ukupne smrtnosti za 36%, smrtnosti povezane sa šećernom bolesti za 42% i incidencije infarkta miokarda za 33% kod pretilih bolesnika liječenih metforminom, u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika konvencionalno liječenih samo dijetom.<sup>37 36</sup> Vaskuloprotektivni učinak metformina ne može se pripisati samo njegovom hipoglikemičnom djelovanju, već je posredovan brojnim mehanizmima koji imaju pozitivan efekt na proupalni odgovor i aterogenezu, oksidativni stres, endotelnu disfunkciju, koagulaciju, hemostazu, lipidogram i redistribuciju masnog tkiva.<sup>36</sup> Kontraindikacije za primjenu metformina uključuju dijabetičku ketoacidozu, dijabetičku komu, jetrenu insuficijenciju, akutnu alkoholnu

intoksikaciju, alkoholizam, laktaciju, bubrežno zatajenje ili poremećaje funkcije bubrega s klirensom kreatinina ispod 60 mL/min te stanja koja uzrokuju tkivnu hipoksiju poput srčanog ili respiratornog zatajivanja, nedavno preboljelog infarkta miokarda i šoka.<sup>32</sup> Najčešće nuspojave vezane su uz gastrointestinalni sustav i uključuju anoreksiju, mučninu, nadutost, proljev i metalni okus u ustima.<sup>32</sup> Iako se procjenjuje se da gotovo 30% pacijenata pati od gastrointestinalnih nuspojava<sup>30</sup>, one su uglavnom blage i prolazne, a mogu se ublažiti uzimanjem lijeka uz obrok, postupnim titriranjem doze, te primjenom formulacija s produljenim otpuštanjem.<sup>36</sup> U 5% slučajeva gastrointestinalne nuspojave ipak zahtijevaju prekid terapije.<sup>32</sup> Metformin kod 10-30% pacijenata uzrokuje malapsorpciju i deficijenciju vitamina B12, što je pozitivno povezano s trajanjem terapije i primjenjenom dozom, no pojava megaloblastične anemije je rijetka.<sup>36</sup> Potencijalno fatalna, ali srećom izuzetno rijetka nuspojava primjene metformina je laktatna acidoza, koja se pojavljuje u rasponu od 1 do 9 slučajeva na 100 000 liječenih pacijenata.<sup>30</sup> Strogim poštivanjem kontraindikacija, osobito teške renalne insuficijencije s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije manjom od 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> koja predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za primjenu metformina, ova opasna nuspojava može se izbjeći. Novije studije ukazale su na mogućnost sigurne primjene metformina u osoba sa umjerenim oštećenjem bubrega i eGFR između 30 i 59 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, uz korekciju doze i kontinuirano praćenje bubrežne funkcije.<sup>32</sup>

### 8.2.2. Tiazolidindioni (glitazoni)

Predstavnici skupine tiazolidindiona (TZD) su rosiglitazon i pioglitazon. Mehanizam njihovog djelovanja razlikuje se od svih ostalih oralnih hipoglikemika, a uključuje aktivaciju nuklearnog transkripcijskog faktora PPAR- $\gamma$  (engl. peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ ) koji modulira ekspresiju gena uključenih u metabolizam glukoze i lipida, unutarstaničnu signalizaciju potaknutu inzulinom, te diferencijaciju adipocita i drugih stanica.<sup>35</sup> Regulacija glikemije glitazonima ostvaruje se smanjenjem inzulinske rezistencije dominantno u masnom tkivu, zatim mišićima i jetri, te smanjenjem glukoneogeneze u jetri.<sup>38</sup> Dodatno, brojna in vivo i in vitro istraživanja pokazala su protektivni učinak ovih lijekova na funkciju  $\beta$ -stanica gušterače.<sup>8</sup> Zaštitni učinci glitazona na  $\beta$ -stanice gušterače potvrđeni su i brojnim humanim studijama, koje su dokazale smanjenu stopu progresije IGT-a i gestacijskog dijabetesa u DMT2. Jedna od najvažnijih je ACT NOW (*Actos Now for Prevention of Diabetes*) studija, gdje je terapija pioglitazonom smanjila progresiju IGT-a u šećernu bolest tipa 2 za čak 81%.<sup>8</sup> Protektivni učinci TZD-a na  $\beta$ -stanice gušterače ostvaruju se na 3 razine: 1) smanjenje lipotoksičnog učinka uslijed inhibicije lipolize i posljedičnog pada plazmatskih koncentracija SMK, 2) redukcija plazmatskih razina, a time i toksičnog učinka amiloidnog polipeptida (engl. *IAPP, islet amyloid polypeptide*) uslijed smanjenja inzulinske rezistencije i sekrecije inzulina, 3) smanjenje glukotoksičnosti zahvaljujući regulaciji plazmatskih razina glukoze.

Budući da svoje djelovanje ostvaruju na razini transkripcije gena, TZD imaju nešto sporiji nastup učinka<sup>31</sup>, no zahvaljujući protekciji  $\beta$ -stanica osiguravaju dugotrajniju regulaciju glikemije, osobito u usporedbi sa SU.<sup>29</sup> Primjenjivani u monoterapijskim režimima snižavaju razinu HbA1c za 0.5 - 1.4%.<sup>29</sup> Zbog specifičnog mehanizma djelovanja koji ne uključuje povećanje sekrecije inzulina, nisu povezani s razvojem hipoglikemija.<sup>8</sup> Osim kontrole glikemije, tiazolidindioni pokazuju pozitivne učinke u regulaciji dislipidemije i hipertenzije. Tako je primjena pioglitazona povezana je s redukcijom razine triglicerida za 16%, te porastom razine HDL kolesterola za 12-19%,<sup>31</sup> a sistolički i dijastolički tlak niži su pri primjeni glitazona u usporedbi s drugim oralnim antidijabeticima i placebom.<sup>31</sup> Dodatni učinak ove skupine lijekova je redistribucija masnog tkiva, uz povećanje supkutane adipoznosti i redukciju visceralnog masnog tkiva.<sup>29</sup> TZD često uzrokuju pojačanu retenciju tekućine koja dovodi do porasta tjelesne mase i razvoja perifernih edema, a povezuje se i s povećanim rizikom razvoja kongestivnog zatajenja srca<sup>29</sup>, zbog čega su kontraindicirani kod pacijenata sa NYHA (*New York Heart Association*) III i IV stupnjem srčanog zatajenja.<sup>31</sup> Kao nuspojava glitazona opisuju se i prijelomi kostiju, čija je učestalost u sklopu PROactive (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events*) studije bila dvostruko veća kod pacijenata liječenih pioglitazonom u usporedbi s placebom. Ista studija dokazala je i redukciju kardiovaskularnog rizika od 16% kod pacijenata liječenih pioglitazonom, te čak 50%-tno smanjenje rizika za ponovljeni moždani udar kod podgrupe pacijenata koji su ga preživjeli.<sup>31</sup> Ta opažanja su u skladu s CHICAGO (*Carotid Intima-Media Thickness in Atherosclerosis Using Pioglitazone*) i PERISCOPE (*Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation*) studijama, u kojima je pioglitazon kod oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 zaustavio progresiju aterosklerotskih plakova u koronarnim krvnim žilama i karotidi.<sup>8</sup> Za razliku od pozitivnih kardiovaskularnih učinaka pioglitazona, brojne studije dokazale su povećan rizik od razvoja IM-a pri primjeni rosiglitazona, zbog čega je neko vrijeme bio povučen s tržišta. Danas se ipak primjenjuje uz posebne mjere opreza, strogo poštivanje kontraindikacija i individualnu procjenu rizika.<sup>31</sup>

### 8.2.3. Inhibitori $\alpha$ -glukozidaze

Predstavnici ove skupine lijekova su akarboza i miglitol. Inhibitori  $\alpha$ -glukozidaza ne upliću se u patofiziološke mehanizme šećerne bolesti, već smanjuju apsorpciju glukoze iz tankog crijeva usporavanjem razgradnje složenih šećera<sup>32</sup>, i time primarno utječu na redukciju postprandijalnih razina glukoze, bez opasnosti od razvoja hipoglikemije.<sup>29</sup> Manje su učinkoviti od drugih lijekova u kontroli glikemije, te pokazuju smanjenje HbA1c za 0.5-0.8%.<sup>29</sup> Ugljikohidrati neprobavljeni u tankom crijevu dopijevaju u kolon, gdje fermentiraju u kratkolančane masne kiseline uz stvaranje plina, što može uzrokovati nadutost, abdominalne bolove i proljev.<sup>35</sup> To su najčešće nuspojave vezane uz primjenu inhibitora  $\alpha$ -glukozidaze, koje

zahtijevaju prekid terapije kod 25-45% bolesnika.<sup>29</sup> Rezultati velikog kliničkog pokusa STOP-NIDDM (*Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*), koji je uključivao bolesnike s IGT-om, pokazali su da akarboza (djelujući na smanjenje postprandijalne glikemije) smanjuje konverziju IGT-a u DMT2 za 25%, progresiju ateroskleroze karotida za 50%, te reducira kardiovaskularni rizik za 35%.<sup>31</sup> Smatra se da bi inhibitori  $\alpha$ -glukozidaza u budućnosti mogli biti korisniji u prevenciji dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti. Zbog učestalih gastrointestinalnih nuspojava i relativno male koristi u regulaciji glikemije lijekovi ove skupine rijetko se propisuju za liječenje DMT2.<sup>35</sup>

#### 8.2.4. SGLT2 inhibitori

Inhibitori natrij-glukoznog kotransportera (*engl. sodium-glucose cotransporter 2*) najnovija su skupina hipoglikemičnih lijekova. Predstavnicima su kanaglifozin, dapaglifozin i empaglifozin. Svoje učinke ostvaruju inhibicijom navedenog kotransportera u proksimalnom kanaliću nefrona bubrega, čime smanjuju reapsorpciju i povećavaju ekskreciju glukoze. Njihova primjena povezana je sa smanjenjem HbA1c za 0.5-1% u usporedbi s placebom. Budući da je mehanizam njihovog djelovanja neovisan o inzulinu, moguća je njihova primjena u svim stadijima DMT2. Primjena SGLT-2 inhibitora povezana je s umjerenim smanjenjem tjelesne mase (oko 2 kg, uz stabilizaciju nakon 6 do 12 mjeseci), te sniženjem razine sistoličkog i dijastoličkog tlaka. Najčešće nuspojave su genitalne gljivične infekcije, sa povećanjem učestalosti od 11% kod žena i 4% kod muškaraca pri primjeni SGLT-2 inhibitora u usporedbi s placebom.<sup>39</sup> Povećanje osmotske diureze često uzrokuje pojavu simptoma poput poliurije, nikturije, žeđi i suhoće usne šupljine, a uslijed deplecije intravaskularnog volumena, osobito kod osjetljivih pojedinaca veća je učestalost posturalne omaglice, ortostatske hipotenzije i sinkope.<sup>31</sup> Dijabetička ketoacidoza jedna je od najtežih i na svu sreću rijetkih nuspojava, za koju je čak izdano upozorenje od strane FDA (*engl. Food and Drug Administration*) zbog atipične prezentacije i često teške kliničke slike koja je uglavnom zahtijevala hospitalizaciju i predstavljala vitalnu opasnost.<sup>32</sup> CANVAS (*Canagliflozin cardiovascular Assessment Study*) studija upozorila je na potencijalno povećani rizik amputacija donjih ekstremiteta i prijeloma kostiju kod bolesnika liječenih kanaglifozinom, no ta je opažanja potrebno revidirati daljnim istraživanjima. Novija istraživanja koja ispituju kardiovaskularni rizik pridružen terapiji SGLT-2 inhibitorima pokazuju obećavajuće rezultate. EMPA-REG OUTCOME studija (*Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients–Removing Excess*) pokazala je smanjenje ukupne i kardiovaskularne smrtnosti, te hospitalizacija zbog srčanog zatajenja pri primjeni empaglifozina u liječenju osoba oboljelih od DMT2, kao i povoljne ishode dijabetičke nefropatije. Nedavno objavljena CVD-REAL (*Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor*) studija pokazala je smanjenu stopu mortaliteta i učestalost hospitalizacija zbog srčanog zatajenja kod

bolesnika liječenih SGLT-2 inhibitorima u usporedbi s drugim hipoglikemičnim lijekovima.<sup>31</sup> Očekuje se da će rezultati istraživanja koja su trenutno u tijeku pružiti dodatne informacije i definirati radi li se o učincima svojstvenim cijeloj skupini lijekova.<sup>32</sup>

### 8.3. INZULIN

Budući da je DMT2 progresivna bolest koju karakterizira propadanje  $\beta$ -stanica gušterače, kasne faze bolesti često zahtijevaju primjenu inzulina zbog nezadovoljavajuće regulacije glikemije. Većina bolesnika s DMT2 čak i u uznapredovalim stadijima bolesti ima održanu određenu razinu sekrecije inzulina, pa im egzogeni inzulin nije potreban za preživljenje, već kao dopuna za postizanje optimalne plazmatske koncentracije glukoze, smanjenje rizika od kroničnih komplikacija i postizanje optimalnog zdravlja. S primjenom inzulina pri neuspjehu ili iscrpljenju prethodnih terapijskih opcija ne treba čekati, budući da se bolesnika izlaže nekontroliranoj hiperglikemiji i svim njenim rizicima, te pogoduje daljnjoj deterioraciji ostatne funkcije  $\beta$ -stanica gušterače.<sup>40</sup> Brojni randomizirani klinički pokusi ustanovili su da uvođenje terapije inzulinom kod oboljelih od DMT2 smanjuje rizik razvoja mikrovaskularnih komplikacija, a rezultati UKPDS upućuju i na smanjen rizik od makrovaskularnih komplikacija kod pacijenata s rano započetim liječenjem inzulinom. Danas se u terapiji koriste četiri osnovna tipa inzulinskih pripravaka: brzodjelujući inzulini s brzim nastupom i kratkim trajanjem učinka, kratkodjelujući inzulini s brzim nastupom učinka, inzulin srednjedugog djelovanja (NPH-inzulin, neutralni protamin Hagedorn inzulin) i dugodjelujući inzulini sa sporim nastupom učinka, a koriste se i predmiješani inzulinski pripravci.<sup>35</sup> Osnovni princip primjene inzulina je postizanje normalnog glikemičnog profila, uz što manji rizik hipoglikemije i porasta tjelesne mase.<sup>41</sup> Prema algoritmu liječenja DMT2 koji je objavila ADA i EASD (*engl. EASD, European Association for the Study of Diabetes*), trebalo bi se započeti s jednokratnom dnevnom primjenom NPH ili dugodjelujućeg inzulina. Ukoliko regulacija glikemije nije zadovoljavajuća usprkos uspješnoj titraciji bazalnog inzulina, terapiju bi trebalo intenzivirati dodatkom prandijalnog (brzodjelujućeg) ili bifazičnog inzulina (predmiješani inzulinski pripravak).<sup>40</sup> Najvažnije nuspojave povezane s primjenom inzulinske terapije su hipoglikemija i porast tjelesne mase. Učestalost hipoglikemija kod osoba oboljelih od DMT2 i liječenih inzulinom je manja u odnosu na bolesnike s DMT1. Smatra se da djelomičnu zaštitu pruža rezidualna i fiziološki regulirana endogena produkcija inzulina, sekrecija glukagona, inzulinska rezistencija, te viši glikemični prag za kontraregulatorni odgovor na hipoglikemiju.<sup>40</sup>

## 8.4. LIJEKOVI NA BAZI INKRETINA (INKRETINSKI MODULATORI)

### 8.4.1. Inkretinski učinak

Razvoj inkretinske terapije temelji se na opažanjima kako je enteralna primjena glukoze povezana sa snažnijim inzulinskim odgovorom u odnosu na jednaku plazmatsku koncentraciju glukoze postignutu parenteralnom primjenom.<sup>42</sup> Za takav učinak zaslužni su gastrointestinalni hormoni (inkretini) koji se pojačano luče prilikom hranjenja i reguliraju želučani motilitet, sekreciju želučane kiseline i pankreatičnih enzima, kontrakciju žučnjaka, te apsorpciju nutrijenata.<sup>43</sup> Taj učinak poznat je kao inkretinski učinak i igra ključnu ulogu u metabolizmu i homeostazi glukoze kod zdravih pojedinaca. Inkretinski učinak moguće je kvantificirati mjerenjem inzulinskog ili C-peptidnog odgovora pri primjeni oralnih, odnosno intravenskih bolusa glukoze, korigiranih tako da uzrokuju identičan porast plazmatske koncentracije glukoze. Na taj je način dokazano kako je inkretinski učinak odgovoran za 50-70% ukupnog inzulinskog odgovora na oralnu primjenu glukoze.<sup>44</sup> Osim snažnije stimulacije sekrecije inzulina enteralnom primjenom glukoze, DeFronzo i sur. dokazali su da se kod zdravih pojedinaca pri oralnoj primjeni glukoze jetreni unos glukoze povećava za 4.5 puta, u usporedbi sa parenteralnom primjenom glukoze i inzulina.<sup>45</sup> Ti se učinci ne mogu objasniti samo povišenjem razine inzulina u odgovoru na oralni unos glukoze, s obzirom da su koncentracije kako glukoze, tako i inzulina primjenjene parenteralnim putem bile značajno više, uz svejedno manji jetreni unos. To je značilo da postoji neki dodatni čimbenik koji pri oralnoj primjeni glukoze snažno pojačava inzulinske učinke u jetri, a potencijalno i drugim inzulin-osjetljivim tkivima.

### 8.4.2. Inkretinski hormoni

Do danas su identificirana dva gastrointestinalna hormona koji djeluju kao medijatori inkretinskog učinka: inzulotropni polipeptid ovisan o glukozu (*engl. GIP, glucose-dependent insulotropic polypeptide; gastric inhibitory polypeptide*) i peptid-1 sličan glukagonu (*engl. GLP-1, glucagon-like peptide 1*). Smatra se da kumulativno doprinose inkretinskom efektu.<sup>9</sup> GIP se sintetizira u enteroendokrinim K-stanicama proksimalnog dijela tankog crijeva dok se sinteza GLP-1 odvija u enteroendokrinim L-stanicama distalnog ileuma i kolona. Glavni poticaj za lučenje inkretina je obrok, osobito obrok bogat ugljikohidratima i mastima, koji uzrokuje povišenje plazmatskih koncentracija ovih hormona unutar nekoliko minuta.<sup>43</sup> Uglavom se registrira postprandijalni porast plazmatskih koncentracija za 2 do 3 puta, s vršnim



vrijednostima koje ovise o količini i sadržaju obroka. Inkretini pokazuju bifazičan obrazac sekrecije, s ranom fazom koja nastupa nakon 15 do 30 minuta, te kasnom fazom nakon 1 do 2 sata. Smatra se da su za sekreciju u ranoj fazi, koja najviše doprinosi inkretinskom učinku, zaslužni endokrini i neuralni medijatori, dok je oslobađanje u kasnoj fazi uzrokovano direktnim učinkom nutrijenata. Svoje učinke inkretini ostvaruju vezanjem za specifične membranske receptore spregnute s G-proteinima, koji su osim na  $\beta$ -stanica gušterače eksprimirani i u ekstrapankreatičnim tkivima. Tako je receptor za GIP (GIP-R) eksprimiran u gastrointestinalnim tkivima, masnom tkivu, srcu, kori nadbubrežne žlijezde, te središnjem živčanom sustavu (SŽS), dok je ekspresija receptora za GLP-1 (GLP-1R) prisutna i na  $\alpha$ -stanicama gušterače, te plućima, bubrezima, središnjem, perifernom i enteralnom živčanom sustavu, limfocitima, krvnim žilama i srcu. Nadalje, primjećeno je da GLP-1 i GLP-1R agonisti ostvaruju učinke i na stanice i tkiva koja ne pokazuju ekspresiju klasičnog GLP-1R, alternativnim mehanizmima i putevima neovisim o receptoru.<sup>42</sup> Inkretini imaju izrazito kratak poluvijek života (GLP-1 kraći od 2 min, GIP 5-7 min) zbog brze degradacije dipeptidil-peptidazom-4 (DPP-4) i eliminacije bubrezima.<sup>9</sup>

#### **8.4.3. Inkretini u šećernoj bolesti tipa 2**

Istraživanja inkretinskog sustava istaknula su ulogu crijeva kao endokrinog organa sa značajnom ulogom u patofiziologiji šećerne bolesti tipa 2. Poremećaji u inkretinskoj osi igraju važnu ulogu u progresiji zatajenja  $\beta$ -stanica gušterače. DMT2 povezana je sa nedostatkom GLP-1 i rezistencijom na stimulatorne učinke GIP-a na inzulinsku sekreciju, unatoč njegovoj povećanoj sekreciji i porastu koncentracije u plazmi. Nedostatak GLP-1 javlja se već u stadiju predijabetesa kod bolesnika s IGT-om i pokazuje progresivno pogoršanje napredovanjem bolesti. Rezultati studije Hojberg i sur. pokazali su kako stroga kontrola glikemije oporavlja sekretorni odgovor inzulina na GIP, što je bio dokaz kako je rezistencija  $\beta$ -stanica na djelovanje GIP-a još jedna manifestacija glukotoksičnosti. S druge strane, studija Defronza i sur. pokazala je 50%-tno smanjenje jetrenog unosa glukoze kod osoba oboljelih od DMT2 u usporebi sa zdravim ispitanicima pri oralnoj primjeni iste količine glukoze, uslijed nedostatka GLP-1. Budući da se deficijencija GLP-1 javlja već u ranoj fazi bolesti, njegova supstitucija sintetičkim analogima otpornijima na degradaciju mogla bi obnoviti inzulinski odgovor i usporiti progresiju bolesti.<sup>8</sup> Druga terapijska mogućnost je primjena DPP-4 inhibitora, s ciljem smanjenja endogene razgradnje inkretina i maksimalnog iskorištavanja njihovog fiziološkog potencijala.<sup>42</sup>

#### 8.4.4. Biološki učinci inkretina

Endogeni inkretini, pa tako i lijekovi koji imitiraju, odnosno potenciraju njihove učinke (GLP-1R agonisti i DPP-4 inhibitori) pokazuju pleiotropne učinke na razini čitavog organizma. Čini se da bi njihovo direktno ili indirektno djelovanje na više kardiovaskularnih čimbenika rizika i potencijalno blagotvorni učinci u sklopu kardiovaskularnih bolesti mogli rezultirati smanjenjem ukupnog kardiovaskularnog rizika kod pacijenata s DMT2 (*Slika 1*). Budući da je gušterača ( $\beta$ -stanice) glavni predmet interesa u sklopu šećerne bolesti tipa 2, inkretinske učinke možemo podijeliti na pankreasne i ekstrapankreasne.

##### 8.4.4.1. Pankreasni učinci.

Vežući se na specifične receptore na površini  $\beta$ -stanica, inkretini potiču transkripciju i biosintezu, te stimuliraju sekreciju inzulina ovisnu o glukozu. Osim biosinteze inzulina, pojačava se i sinteza drugih produkata  $\beta$ -stanica, poput glukokinaze i glukoznih transportera 2 (GLUT2)<sup>9</sup>, što ima pozitivan učinak na njihovu osjetljivost na glukozu i inzulinski odgovor.<sup>42</sup> Rezultati kratkoročnih studija upućuju na zaštitno djelovanje inkretina na  $\beta$ -stanice gušterače. Mogući mehanizmi koji bi mogli objasniti takva opažanja su inkretinska stimulacija diferencijacije, proliferacije i rezistencije  $\beta$ -stanica na apoptozu, kao i redukcija cirkulirajućih razina glukoze i SMK, a time i glukolipotoksičnog učinka.<sup>9</sup> Budući da su GLP-1R eksprimirani i na  $\alpha$ -stanicama gušterače, GLP-1 pokazuje inhibicijski učinak na izlučivanje glukagona ovisno o glukozu<sup>9</sup>, pa je kontraregulatorno oslobađanje glukagona u odgovoru na hipoglikemiju u potpunosti očuvano.<sup>43</sup> Novija istraživanja upućuju i na moguće indirektno mehanizme kojima se ostvaruju glukagonostatički učinci, primarno putem somatostatina.<sup>42</sup>

##### 8.4.4.2. Ekstrapankreasni učinci

**Gastrointestinalni sustav.** Inkretini smanjuju sekreciju želučane kiseline, smanjuju motilitet i usporavaju pražnjenje želuca, čime ostvaruju značajan učinak na kontrolu postprandijalne glikemije. Uslijed usporenog pražnjenja, rastezanje želučane stijenke potiče osjećaj sitosti.<sup>9</sup>

**Živčani sustav.** Regulacija apetita inkretinima ostvaruje se i na razini SŽS-a, dominantno njihovim djelovanjem na hipotalamičke jezgre. Neka istraživanja su pokazala kako GLP-1 pokazuje i dodatne neuroprotektivne učinke u SŽS-u i PŽS-u, smanjuje neurofunkcionalne poremećaje i ima pozitivne učinke na učenje i pamćenje.<sup>9</sup>

**Kardiovaskularni sustav.** Animalne studije upućuju na kardioprotektivno djelovanje inkretina - kod subjekata sa IM-om primjena nativnog GLP-1 smanjuje infarcirano područje, popravljajući motilitet srčane stijenke i srčanu funkciju općenito.<sup>9</sup> U drugoj je studiji dokazan pozitivan učinak primjene GLP-1 kod miševa s tahikardijom induciranom srčanim zatajenjem,

gdje je GLP-1 potaknuo unos glukoze u kardiomiocite, smanjio srčanu frekvenciju, poboljšao sistoličku funkciju lijevog ventrikula i smanjio cirkulirajuće razine noradrenalina.<sup>42</sup> Kardioprotektivni učinci bili su očiti i u prekliničkim studijama na GLP-1R knockout miševima, što znači da su neki kardioprotektivni učinci neovisni o GLP-1 receptoru.<sup>46</sup> Ta su opažana potvrđena i u humanim studijama koje su uslijedile. Nikolaidis i sur. svojom su studijom dokazali poboljšanje funkcije lijevog ventrikula nakon primarne angioplastike kod pacijenata s akutnim IM i sistoličkom disfunkcijom, koji su uz standardnu terapiju primili infuziju GLP-1.<sup>46</sup> Inkretini usporavaju progresiju ateroskleroze smanjujući akumulaciju upalnih stanica u stijenci arterijskih krvnih žila i pokazuju pozitivan učinak na funkciju endotela.<sup>9</sup> In vitro studije pokazale su da GLP-1 potiče vazodilataciju ovisnu o endotelu kontrahiranih pulmonalnih arterija, te sprječava aktivaciju inhibitora aktivatora plazminogena 1 (*engl. PAI-1, plasminogen activator inhibitor 1*) putem faktora tumorske nekroze  $\alpha$  (*engl. TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$* ) i njegovu ekspresiju u endotelnim stanicama. Rezultati in vivo humanih studija pokazuju poboljšanu endotelnu funkciju pri primjeni nativnog GLP-1 kod ispitanika sa stabilnom koronarnom bolešću i DMT2, kao i onih bez prisutne šećerne bolesti.<sup>47</sup>

**Inzulin-osjetljiva tkiva.** Inkretini smanjuju glukoneogenezu i glikogenolizu u jetri, potiču sintezu glikogena, te smanjuju inzulinsku rezistenciju. U mišićima i masnom tkivu povećavaju osjetljivost na inzulin, a time i unos glukoze.<sup>9</sup>

**Metabolizam lipida.** Pozitivni učinci inkretina opaženi su i na lipidni metabolizam, osobito postprandijalni lipidni profil. Rezultati in vivo studija (Meier i sur., Zander i sur.) pokazali su kako primjena GLP-1 reducira vrijednosti triglicerida i SMK postprandijalno i natašte, kod zdravih ispitanika te oboljelih od DMT2. Smatra se da je poboljšani postprandijalni lipidni profil rezultat različitih mehanizama djelovanja GLP-1. Usporavanjem pražnjenja želuca ublažavaju se postprandijalni skokovi koncentracija lipida, a oslobađanje triglicerida u cirkulaciju dodatno se smanjuje redukcijom intestinalnog protoka limfe, apsorpcije triglicerida i sinteze apolipoproteina.<sup>47</sup>

Slika 1. Potencijalni mehanizmi smanjenja kardiovaskularnog rizika inkretina.<sup>46</sup>



#### **8.4.5. Inkretinski modulatori**

##### **8.4.5.1. Analози inkretina (GLP-1R agonisti)**

Predstavnici ove skupine lijekova su eksenatid, liraglutid, liksisenatid, dulaglutid i albiglutid. Učinci ovih lijekova odgovaraju fiziološkim učincima endogenog GLP-1, no zahvaljujući razlikama u molekularnoj strukturi, sintetički GLP-1R agonisti otporni su na razgradnju putem DPP-4 enzima i imaju dulji poluvijek u plazmi. Razlikujemo kratkodjelujuće i dugodjelujuće GLP-1R agoniste - eksenatid i liksisenatid pripadaju skupini kratkodjelujućih, dok eksenatid s produljenim otpuštanjem (engl. exenatide LAR, exenatide long-acting release), liraglutid, dulaglutid i albiglutid predstavljaju dugodjelujuće. Trajanje njihovog djelovanja za posljedicu ima i različitu distribuciju terapijskih učinaka. Kratkodjelujući inkretinski analozi znatno su učinkovitiji u kontroli postprandijalne glikemije, dok dugodjelujući imaju bolji efekt u regulaciji glikemije natašte.<sup>31</sup> Primjena liraglutida povezuje se sa sniženjem razine HbA1c za 0.5-1.6%, dok je eksenatid nešto manje učinkovit i snizuje HbA1c za 0.5-1%.<sup>30</sup> Budući da je stimulacija lučenja inzulina ovisna o koncentraciji glukoze, rizik za razvoj hipoglikemije je minimalan.<sup>8</sup> Inkretinski analozi (osobito liraglutid) u kratkoročnim studijama snažno poboljšavaju funkciju  $\beta$ -stanica gušterače, te pokazuju proliferativni i antiapoptotički učinak, pa bi njihova primjena u ranim fazama bolesti mogla usporiti njenu progresiju.<sup>9</sup> Ipak, ova se opažanja moraju potvrditi dugoročnim kliničkim istraživanjima. Uočeni su i pozitivni utjecaji na funkciju jetre, krvni tlak i lipidni profil. Još jedan potencijalno koristan učinak analoga inkretina je smanjenje tjelesne mase (čak i do 5 kg), koje je izraženije kod pacijenata s većim indeksom tjelesne mase (ITM).<sup>48</sup> Najčešće nuspojave vezane su uz gastrointestinalni sustav (mučnina, povraćanje, proljev) i javljaju se kod 30-45% pacijenata<sup>29</sup>, no obično su blagog, prolaznog katarakta i rijetko zahtijevaju prekid terapije.<sup>43</sup> Najvažnija negativna strana analoga inkretina je njihova supkutana primjena, što ih čini neprivlačnom terapijskom opcijom.

##### **8.4.5.2. DPP-4 inhibitori**

Predstavnici ove skupine lijekova su vildagliptin, sitagliptin, linagliptin, alogliptin i saksagliptin. DPP-4 inhibitori smanjuju aktivnost enzima za više od 80% kroz 24 sata nakon primjene i tako sprječavaju razgradnju endogenih inkretina, povećavajući njihovu inzulotropnu aktivnost.<sup>49</sup> Njihovom primjenom, plazmatska razina GLP-1 povećava se 2 do 3 puta<sup>31</sup> i održava u pretežito fiziološkim rasponima.<sup>48</sup> Svi DPP-4 inhibitori pokazuju sličnu učinkovitost u regulaciji glikemije, uz smanjenje vrijednosti HbA1c za 0.5-1% u usporedbi s placebom.<sup>50</sup> Rezultati kratkoročnih studija pokazali su pozitivan učinak primjene ovih lijekova na funkciju  $\beta$ -stanica gušterače.<sup>9</sup> Za razliku od inkretinskih analoga, DPP-4 inhibitori ne utječu na želučani

motilitet i smanjenje apetita, pa imaju neutralan učinak na tjelesnu masu.<sup>8</sup> Budući da se primjenjuju oralno, bolje se toleriraju od GLP-1R agonista. Mehanizam njihovog djelovanja ovisan je o glukozu, pa izrazito rijetko uzrokuju hipoglikemiju.<sup>32</sup> Najčešće nuspojave povezane s primjenom DPP-4 inhibitora su nazofaringitis, infekcije gornjeg dišnog i mokraćnog sustava, te glavobolja, a prijavljeni su i sporadični slučajevi urtikarije i angioedema. Postoji zabrinutost da bi DPP-4 inhibitori mogli uzrokovati pankreatitis, no još uvijek nije razjašnjeno je li veća učestalost povezana sa primjenom lijeka ili je samo odraz povećanog rizika kod bolesnika sa DMT2.<sup>50</sup>

#### **8.4.6. Učinci inkretinskih modulatora na kardiovaskularne čimbenike rizika**

##### **8.4.6.1. Tjelesna masa**

Više od 50% populacije sa šećernom bolešću tipa 2 je pretilo. Za svaki 1 kg/m<sup>2</sup> porasta ITM-a iznad preporučenih vrijednosti rizik za razvoj srčanog zatajenja raste 5 do 7%.<sup>42</sup> Stoga, regulacija tjelesne mase predstavlja važnu komponentu skrbi dijabetičnih bolesnika. Randomizirane kliničke studije pokazale su kako je primjena GLP-1R agonista (osobito dugodjelujućih) povezana sa značajnom redukcijom tjelesne mase (i do 5 kg), što pridonosi njihovim kardioprotektivnim svojstvima. Mršavljenjem se povisuju i plazmatske razine adiponektina, koji smanjuje rizik za razvoj IM-a i srčane hipertrofije.<sup>42</sup> DPP-4 inhibitori, s druge strane, pokazuju neutralan učinak na tjelesnu masu, budući da ne usporavaju pražnjenje želuca i nemaju suprimirajući efekt na apetit (ne prelaze krvno-moždanu barijeru).

##### **8.4.6.2. Krvni tlak**

Hipertenzija predstavlja značajan rizični faktor za pojavu negativnih kardiovaskularnih ishoda. Osobe s povišenim vrijednostima krvnog tlaka imaju dvostruko veći rizik za razvoj KBS-a, te 2 do 4 puta veći rizik moždanog udara.<sup>46</sup> Inkretinski mimetici snižuju vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka za 6-8 mmHg, mehanizmima koji uključuju redukciju tjelesne mase, natriurezu i vazodilataciju.<sup>46</sup> U brojnim je studijama dokazano značajno smanjenje sistoličkog krvnog tlaka primjenom eksenatida, no ti su učinci uglavnom bili posljedica redukcije tjelesne mase.<sup>42</sup> Međutim, sniženje krvnog tlaka primjenom liraglutida opaženo je prije značajnije redukcije tjelesne mase, što je upućivalo na postojanje drugih mehanizama.<sup>46</sup> U jednoj od novijih animalnih studija, Kimm i sur. dokazali su postojanje GLP-1R-ANP osi, te predstavili novi mehanizam kojim GLP-1 i njegovi agonisti vezanjem za specifične receptore na površini atrijskih kardiomiocita sudjeluju u regulaciji krvnog tlaka indirektno, regulacijom sekrecije atrijskog natriuretskog peptida (ANP). Primjena liraglutida u toj studiji dovela je do sniženja

krvnog tlaka povećanjem natriureze, uslijed povećane sekrecije ANP-a, kod normotenzivnih i hipertenzivnih miševa.<sup>51</sup> Uloga DPP-4 inhibitora u regulaciji krvnog tlaka još je uvijek nerazjašnjena. Unatoč obećavajućim rezultatima in vitro istraživanja i animalnih studija, rezultati humanih studija nisu pokazali njihov značajan utjecaj na vrijednosti krvnog tlaka. Štoviše, studija Marney i sur. upozorila je na moguće nepoželjne interakcije između DPP-4 inhibitora i ACE-inhibitora. U toj je studiji istodobna primjena sitagliptina i enalapрила dovela do redukcije antihipertenzivnog učinka ACE-inhibitora, vjerojatno uslijed smanjene degradacije i porasta koncentracije drugih supstrata DPP-4 (supstancije P i neuropeptida Y), te njima posredovane aktivacije simpatičkog živčanog sustava.<sup>50</sup>

#### 8.4.6.3. Lipidni profil

Dislipidemija je poznati rizični čimbenik za razvoj KVB-a. Unatoč postojanju lijekova (statini) koji uspješno snižavaju razine kolesterola, LDL-a i triglicerida natašte, a time i kardiovaskularni rizik za 25 do 35 %, njihova primjena nije rezultirala očekivanim smanjenjem kardiovaskularnog rizika u populaciji bolesnika sa DMT2. Potencijalni uzrok tim opažanjima je povišena postprandijalna razina lipida. Rezultati brojnih studija upućuju na veću vrijednost postprandijalnih koncentracija triglicerida kao prediktora kardiovaskularnog rizika u odnosu na njihove koncentracije natašte.<sup>47</sup> Naime, promjene u postprandijalnoj koncentraciji triglicerida koreliraju s promjenama koncentracija tzv. ostalih lipoproteinskih čestica visokog aterogenog potencijala. Takve lipoproteinske čestice djeluju proinflamatorno, uzrokuju endotelnu disfunkciju i povećavaju ekspresiju monocitnog kemoatraktantnog proteina 1 (*engl. MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1*) u vaskularnim glatkomišićnim stanicama, potičući progresiju ateroskleroze. Neesterificirane SMK također djeluju kao prediktori kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, zbog njihovog nepovoljnog učinka na miokard i krvne žile. Spomenuta endotelna disfunkcija važan je patološki entitet u sklopu DMT2 koji predstavlja sponu između postprandijalne dislipidemije, ateroskleroze i KVB-a, a manifestira se poremećajem vazodilatacije te povećanjem proinflamatorne i prokoagulantne aktivosti. Metaanalize upućuju na povoljan učinak eksenatida i liraglutida na lipidni profil natašte, te postprandijalni porast proaterogenih lipida i lipoproteina. Rezultati studija Klonoff i sur. pokazali su značajna poboljšanja u trigliceridnim razinama natašte pri primjeni eksenatida, kao i ukupnim razinama HDL (*engl. HDL, high density lipoprotein*) i LDL (*engl. LDL, low density lipoprotein*) kolesterola.<sup>52</sup> U drugoj je studiji jednokratna primjena eksenatida kod ispitanika s IGT-om i DMT2 dovela do snažne supresije postprandijalnog skoka triglicerida, apolipoproteina B-48 (ApoB-48) te lipoproteinskih ostalih čestica, dok je sniženje razina SMK bilo manje istaknuto, ali dugotrajnije u usporedbi s placebo. Ista je studija pokazala pozitivne učinke regulacije postprandijalne dislipidemije eksenatidom na endotelnu funkciju.<sup>47</sup> Čini se da primjena DPP-4

inhibitora nema ili ima minimalne učinke na lipidni profil natašte, no utjecaj na postprandijalni lipidni profil je značajan. Primjena sitagliptina u jednoj studiji pokazala je redukcije postprandijalnih razina triglicerida, ApoB-48, VLDL-a (*engl. VLDL, very low density lipoprotein*) i SMK-a, a slični rezultati potvrđeni su i za vildagliptin i alogliptin.<sup>46</sup>

#### **8.4.7. Inkretinski učinak u sklopu kardiovaskularnih bolesti**

##### **8.4.7.1. Ishemijska bolest srca**

Brojne pretkliničke studije upućuju na postojanje kardioprotektivnih učinaka inkretinskih analoga i DPP-4 inhibitora. Studije na miševima upućuju na antiaterogene učinke GLP-1 agonista i DPP-4 inhibitora, kao posljedice inhibicije aktivacije PAI-1 putem TNF $\alpha$ , te smanjenja adhezije monocita.<sup>53</sup> U studiji Lønborg i sur. primjena eksenatida za vrijeme reperfuzije kod pacijenata sa STEMI dovela je do redukcije infarciranog područja za 30% ukoliko je reperfuzija provedena dovoljno rano (trajanje ishemije kraće od 132 min), dok je učinak kod bolesnika s duljim trajanjem ishemije izostao.<sup>46</sup> Dakle, rana primjena GLP-1 agonista mogla bi biti korisna u smanjenju ishemijsko-reperfuzijske ozljede miokarda, no njihova klinička primjena zahtijeva daljnje potvrde kardioprotektivnih učinaka u većim, randomiziranim studijama. Osim GLP-1R agonizma, smanjenje DPP-4 aktivnosti u većini pretkliničkih studija na glodavcima povezano je s kardioprotekcijom. Smatra se da ti učinci mogu biti direktni (posredovani GLP-1R aktivacijom) i indirektni, kao posljedica inhibicije degradacije kardioaktivnog DPP-4 supstrata - stromalnog čimbenika 1 (*engl. SDF-1 $\alpha$ , stromal cell-derived factor-1 $\alpha$* ).<sup>42</sup> SDF-1 $\alpha$  djeluje kemotaktički i potiče migraciju matičnih stanica u područje ozljede, te tako stimulira cijeljenje oštećenih krvnih žila i miokarda.<sup>42</sup> Istodobna primjena DPP-4 inhibitora diprotina A i čimbenika stimulacije rasta granulocitnih kolonija (*engl. G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor*) u studiji provedenoj na miševima s IM poboljšala je kardiovaskularne ishode. Opaženo je smanjenje infarciranog područja, redukcija stanjenja stijenke lijevog ventrikula, smanjen end-dijastolički volumen, poboljšana ejekcijska frakcija lijevog ventrikula, te neovaskularizacija u rubnim područjima infarkta, uz veću stopu preživljenja.<sup>42</sup> Trenutno je u tijeku SITAGRAMI (*Sitagliptin Plus Granulocyte-Colony Stimulating Factor in Patients Suffering from Acute Myocardial Infarction*), studija koja bi mogla ponuditi nove spoznaje o korisnosti kliničke primjene DPP-4 inhibitora i G-CSF-a kod pacijenata s IM-om.<sup>42</sup> U studiji Read i sur., primjena sitagliptina kod pacijenata sa DMT2 i KBS poboljšala je srčanu funkciju i perfuziju koronarnih arterija pri echo-dobutaminskom testu.<sup>54</sup>



#### 8.4.7.2. Srčano zatajenje

Podaci o učincima inkretinskih modulatora u okolnostima srčanog zatajenja vrlo su oskudni. Većina studija se temelji na relativno malom uzorku, ali podaci koji pružaju ukazuju na potencijalno blagotvorne učinke aktivacije GLP-1R na dekompenzirano srce. Studija na modelu miša s kroničnim srčanim zatajenjem pokazala je kako primjena eksenatida dovodi do poboljšanja funkcije i redukcije remodelacije lijevog ventrikula, te pridonosi preživljenju.<sup>42</sup> Mali broj provedenih humanih studija također upućuje na potencijalno povoljan učinak GLP-1 agonista kod bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem.<sup>42</sup> U studiji koja je istraživala učinke DPP-4 inhibitora, jednodnevna primjena sitagliptina kroz 3 tjedna kod normoglikemičnih svinja s tahikardijom induciranim srčanim zatajenjem dovelo je do smanjenja srčane frekvencije, povećanja ejekcijske frakcije i očuvanja eGFR-a. S druge strane, primjena vildagliptina kod nedijabetičnih štakora s ishemijskom kardiomiopatijom induciranom ligacijom LAD-a nije pokazala poboljšanja parametara funkcije lijevog ventrikula.<sup>42</sup> Nadalje, dokazano je kako je moždani natriuretski peptid (*engl. BNP, brain natriuretic peptide*) jedan od kardioaktivnih supstrata DPP-4 inhibitora.<sup>55</sup> BNP se oslobađa iz ventrikula u odgovoru na rastezanje miocita i volumno preopterećenje, te se koristi kao marker akutnog srčanog zatajenja. Vezanjem za specifične receptore dovodi do arterijske i venske vazodilatacije, te natriureze. Jedna je studija pokazala poboljšanje funkcije lijevog ventrikula i smanjenje njegove remodelacije pri primjeni humanog adenovirusa s BNP ekspresijom kod štakora s ishemijskom kardiomiopatijom induciranom okluzijom LAD ili infuzijom angiotenzina.<sup>42</sup> Stoga bi se pri primjeni DPP-4 inhibitora očekivalo povećanje plazmatskih razina BNP-a i očitovanje njegovih kardioprotektivnih svojstava, no takvi učinci tek trebaju biti potvrđeni. Zaključno, uloga DPP-4 inhibitora u sklopu srčanog zatajenja ostaje nejasna i zahtijeva dodatna istraživanja.

## 9. ZAKLJUČAK

Razvoj lijekova na bazi inkretina rezultat je nastojanja pronalaska novih terapijskih mogućnosti koje će, uz dugotrajnu regulaciju glikemije, ponuditi dodatnu protekciju modifikacijom kardiovaskularnih čimbenika rizika. Čini se da inkretinski modulatori pokazuju brojne prednosti u usporedbi s ranije predstavljanim antidijabeticima. Jedna od najznačajnijih je njihov protektivni učinak na  $\beta$ -stanice gušterače, čime se osigurava dugoročna metabolička kontrola i potencijalno usporava progresija bolesti pri njihovoj primjeni u fazi predijabetesa ili ranim fazama šećerne bolesti tipa 2. Budući da je povećanje sekrecije inzulina ovisno u plazmatskim koncentracijama glukoze, rizik za razvoj hipoglikemije izrazito je nizak. Međutim, čini se da najveća vrijednost inkretinskih modulatora leži upravo u njihovoj ulozi modifikatora kardiovaskularnog rizika, budući da je šećerna bolest često udružena s pretilošću, hipertenzijom i dislipidemijom, a kardiovaskularne bolesti najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta osoba sa šećernom bolešću. Za razliku od brojnih drugih antidijabetika, povezani su s redukcijom ili održanjem tjelesne mase, a kratkoročne studije upućuju na redukciju krvnog tlaka, poboljšanje lipidnog profila, te endotelne i miokardne funkcije pri njihovoj primjeni. Stoga se čini da lijekovi na bazi inkretina potencijalno mogu utjecati na smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Trenutno su u tijeku velike multicentrične longitudinalne studije koje će pružiti dodatne, pouzdanije informacije o učinkovitosti terapije bazirane na inkretinima u prevenciji loših kardiovaskularnih ishoda kod bolesnika sa šećernom bolesti.

## **10. ZAHVALE**

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. dr. sc. prim. Spomenki Ljubić na pomoći, uloženom vremenu i stručnom vodstvu pri izradi diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji i dečku na potpori i razumijevanju koju su mi pružali tijekom svih godina fakultetskog obrazovanja.

Najveće hvala zaslužuju moji roditelji, koji su me uvijek usmjeravali i bezrezervno podržavali u svim mojim željama i ambicijama tokom cijelog školovanja. Ovaj rad posvećujem svom ocu, koji mi je bio najveća motivacija pri njegovoj izradi.

## 11. LITERATURA

1. American Diabetes Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. In: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018*. Vol 41. ; 2018:S13-S27. doi:10.2337/dc18-S002
2. Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med*. 2017;15(1). doi:10.1186/s12916-017-0901-x
3. Zhang P, Zhang X, Brown J, et al. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(3):293-301. doi:10.1016/j.diabres.2010.01.026
4. Tracey ML, McHugh SM, Fitzgerald AP, Buckley CM, Canavan RJ, Kearney PM. Risk Factors for Macro- and Microvascular Complications among Older Adults with Diagnosed Type 2 Diabetes: Findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1-9.
5. IDF. *IDF Diabetes Atlas 8th Edition*.; 2017. doi:10.1289/image.ehp.v119.i03
6. Ivanković D, Poljičanin T. Šećerna bolest u Republici Hrvatskoj – epidemiologija i trendovi. *Hrvat časopis za javno Zdr*. 2016;12(46):4-9.
7. International Diabetes Federation. *Croatia Country Report 2017*.; 2017.
8. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. In: *Diabetes*. Vol 58. ; 2009:773-795. doi:10.2337/db09-9028
9. Cernea S, Raz I. Therapy in the early stage: incretins. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 2:S264-S271. doi:10.2337/dc11-s223
10. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: Pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care*. 2005;28(12):2948-2961. doi:10.2337/diacare.28.12.2948
11. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*. 2010;303(14):1410-1418. doi:10.1001/jama.2010.405
12. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. In: *Diabetes Care*. Vol 32. ; 2009:1335-1343. doi:10.2337/dc09-9032
13. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic Kidney Disease: A Report from an ADA Consensus Conference. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(4):510-533. doi:10.1053/j.ajkd.2014.08.001
14. American Diabetes Association AD. 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S105-S118. doi:10.2337/dc18-S010
15. Duran-Salgado MB. Diabetic nephropathy and inflammation. *World J Diabetes*. 2014;5(3):393. doi:10.4239/wjd.v5.i3.393
16. Harjutsalo V, Groop P-H. Epidemiology and Risk Factors for Diabetic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21(3):260-266. doi:10.1053/j.ackd.2014.03.009

17. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic retinopathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(3):412-418. doi:10.2337/dc16-2641
18. Cerovski B. *Oftalmologija*. Zagreb: Stega tisak; 2012.
19. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Diabetic Retinopathy. American Academy of Ophthalmology.
20. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: Mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(8). doi:10.1007/s11910-014-0473-5
21. Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: Current perspective and future directions. *Pharmacol Res*. 2014;80:21-35. doi:10.1016/j.phrs.2013.12.005
22. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Diabetes ... B V. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabet neuropathy a position statement by Am Diabetes Assoc*. 2017. doi:10.2337/dc16-2042
23. American Diabetes Association AD. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S86-S104. doi:10.2337/dc18-S009
24. Ferrannini E, DeFronzo RA. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2015;36(34):2288-2296. doi:10.1093/eurheartj/ehv239
25. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diabetes*. 2011;29(3):116-122. doi:10.2337/diaclin.29.3.116
26. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: A scientific statement from the American Heart Association and the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1777-1803. doi:10.2337/dci15-0012
27. Association. AD. Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3333-3341. doi:10.2337/diacare.26.12.3333
28. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circ Res*. 2015;116(9):1509-1526. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303849
29. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*. 2009;32(1):193-203. doi:10.2337/dc08-9025
30. Rotenstein LS, Kozak BM, Shivers JP, Yarchoan M, Close J, Close KL. The ideal diabetes therapy: What will it look like? How close are we? *Clin Diabetes*. 2012;30(2):44-53. doi:10.2337/diaclin.30.2.44
31. Upadhyay J, Polyzos SA, Perakakis N, et al. Pharmacotherapy of type 2 diabetes: An update. *Metabolism*. 2018;78:13-42. doi:10.1016/j.metabol.2017.08.010
32. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, et al. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Lijec Vjesn*. 2016;138(1-2):1-21.
33. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998;352(9131):837-853.

doi:10.1016/S0140-6736(98)07019-6

34. Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the Risks of Cardiovascular Events and Death: A Methodological Meta-Regression Analysis of the Observational Studies. *Diabetes Care*. 2017;40(5):706-714. doi:10.2337/dc16-1943
35. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i Klinička Farmakologija*. 11th ed. (Trkulja V, Klarica M, Šalković-Petrišić M, eds.). Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
36. Rojas LBA, Gomes MB, Godarzi M, et al. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):1-15. doi:10.1186/1758-5996-5-6
37. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet (London, England)*. 1998;352(9131):854-865. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742977>.
38. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach. Position statement of the american diabetes association (ADA) and the european association for the study of diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012;55(6):1577-1596. doi:10.1007/s00125-012-2534-0
39. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a position statement of the american diabetes association and the european association for the study of diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-149. doi:10.2337/dc14-2441
40. Swinnen SG, Hoekstra JB, DeVries JH. Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(suppl\_2):S253-S259. doi:10.2337/dc09-S318
41. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-1379. doi:10.2337/dc12-0413
42. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev*. 2012;33(2):187-215. doi:10.1210/er.2011-1052
43. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368(9548):1696-1705. doi:10.1016/S0140-6736(06)69705-5
44. Vilsbøll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2004;47(3):357-366. doi:10.1007/s00125-004-1342-6
45. DeFronzo RA, Ferrannini E, Hendler R, Wahren J, Felig P. Influence of hyperinsulinemia, hyperglycemia, and the route of glucose administration on splanchnic glucose exchange. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1978;75(10):5173-5177. doi:10.1073/pnas.75.10.5173
46. Petrie JR. The cardiovascular safety of incretin-based therapies: A review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12(1). doi:10.1186/1475-2840-12-130
47. Ansar S, Koska J, Reaven PD. Postprandial hyperlipidemia, endothelial dysfunction and cardiovascular risk: Focus on incretins. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10. doi:10.1186/1475-2840-10-61
48. Inzucchi SE, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes part II: Incretin-

- based therapy and beyond. *Circulation*. 2008;117(4):574-584. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.735795
49. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(1):7-18. doi:10.1111/j.1463-1326.2010.01306.x
  50. Jose T, Inzucchi SE. Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res*. 2012;9(2):109-116. doi:10.1177/1479164111436236
  51. Arora P. Glucagon-like peptide-1 receptor-atrial natriuretic peptide axis: A novel mechanism for blood pressure regulation. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(5):523. doi:10.1161/CIRCGENETICS.113.000361
  52. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(1):275-286. doi:10.1185/030079908X253870
  53. Plutzky J. The incretin axis in cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;124(21):2285-2289. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.064139
  54. Dicker D. DPP-4 Inhibitors: Impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. *Diabetes Care*. 2011;34(SUPPL. 2). doi:10.2337/dc11-s229
  55. Brandt I, Lambeir AM, Ketelslegers JM, Vanderheyden M, Scharpé S, De Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV converts intact B-type natriuretic peptide into its des-SerPro form. *Clin Chem*. 2006;52(1):82-87. doi:10.1373/clinchem.2005.057638

## 12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 6. ožujka 1993. godine u Makarskoj. Pohađala sam Srednju školu fra Andrije Kačića Miošića, smjer opća gimnazija, koju sam završila s odličnim uspjehom. Završila sam i Osnovnu glazbenu školu Ploče, smjer klavir. Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog razdoblja sudjelovala sam u radu školskih zborova i brojnih glazbenih i kulturnih manifestacija, te dobrotvornih priredbi.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam u srpnju 2012. godine. Tijekom prve godine fakulteta sudjelovala sam u radu Pjevačkog zbora studenata Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Za vrijeme studiranja pohađala sam brojne tečajeve organizirane od strane studentskih sekcija. Akademske godine 2017./2018. bila sam demonstrator na Katedri za patofiziologiju, te sudjelovala u radu Patofiziološkog Journal Club-a – SPD (Seminaria Pathophysiological Demonstratorum), u sklopu kojeg sam izlagala na temu "HIF u regulaciji energijskog metabolizma, proliferacije, angiogeneze i metastaziranja", pod vodstvom prof. dr. sc. Zdenka Kovača.